

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP04/11551

14. 10. 2004	
REC'D 29 OCT 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 51 436.8

Anmeldetag: 04. November 2003

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verwendung von Thienopyrimidinen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stanschn...

BEST AVAILABLE COPY

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Verwendung von Thienopyrimidinen

Verwendung von Thienopyrimidinen

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen und/oder neue Verwendungen von Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere von solchen, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Tyrosinkinasen und/oder Serin/Threonin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen zur Behandlung von kinasebedingter Krankheiten.

20

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen sowie die Verwendung von Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenerkrankungen, wie altersbedingte Makula-Degeneration, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Thrombose, Fibrose, Glomerulonephritis, Neurodegeneration, Psoriasis, Restenose, Wundheilung, Transplantatabstossung, metabolische und Erkrankungen des Immunsystems, auch Autoimmunerkrankungen, Zirrhose, Diabetes und Erkrankungen der Blutgefäße, dabei auch Instabilität und Durchlässigkeit (Permeabilität) und dergleichen bei Säugetieren.

30

35

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen mit mindestens 400 Mitgliedern, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats (gamma-Phosphat) auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosin-

5 kinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

10 Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen. (siehe Reviews von Schlessinger und Ullrich, Neuron 9, 383-391 (1992) und 1-20 (1992)).

15 Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosin-

20 kinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor, TGF- α , Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die

25 Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- α - und - β -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsert-

30 domänenrezeptor (KDR), der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten gemeinsam diskutiert. Für

35 eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von

Plowman et al., *DN & P* 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

5 Zu den RTKs (Rezeptor-Tyrosin-Kinasen) gehören auch TIE2 und seine Liganden Angiopoietin 1 und 2. Es werden mittlerweile immer mehr Homologe dieser Liganden gefunden, deren Wirkung im Einzelnen noch nicht klar nachgewiesen wurde. Als Homologes von TIE2 ist TIE1 bekannt. Die TIE RTKs werden selektiv auf Endothelzellen exprimiert und finden ihre Aufgabe bei Prozessen der Angiogenese und Maturierung der

10 Blutgefäße. Dadurch können sie insbesondere bei Erkrankungen des Gefäßsystems und bei Pathologien, in denen Gefäße genutzt oder gar umgebildet werden, ein wertvolles Ziel sein. Ausser der Verhinderung der Gefäßneubildung und Maturierung kann auch die Stimulation von Gefäßneubildung ein wertvolles Ziel für Wirkstoffe sein. Bezug genommen wird auf Übersichtsarbeiten zur Angiogenese, Tumorentwicklung und Kinase Signalgebung von

G. Breier *Placenta* (2000) 21, Suppl A, *Trophoblast Res* 14, S11-S15

F. Bussolino et al. *TIBS* 22, 251 -256 (1997)

20 G. Bergers & L.E. Benjamin *Nature Rev Cancer* 3, 401-410

P. Blume-Jensen & J. Hunter *Nature* 411, 355-365 (2001)

M. Ramsauer & P. D'Amore *J. Clin. Invest.* 110, 1615-1617 (2002)

S. Tsigkos et al. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 933-941 (2003)

25 Beispiele für Kinase-Inhibitoren, die bereits in der Krebstherapie getestet werden, können L.K. Shawyer et al. *Cancer Cell* 1, 117-123(2002) und D. Fabbro & C. Garcia-Echeverria *Current Opin. Drug Discovery & Development* 5, 701-712 (2002) entnommen werden.

30

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene

35 Rezeptoren unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck,

Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

5 Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu verschiedenen Leidenszuständen führen, darunter Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen, beteiligt.

10 Es wurde vorgeschlagen, dass verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren eine Rolle bei den Angiogenese spielen, obwohl einige die Angiogenese indirekt fördern könnten (Mustonen und Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995). Eine
15 dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Schließlich wurde die Maus-Version dieses
20 Rezeptors auch ebenfalls NYK genannt (Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Ligand-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw.
25 Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet
30 den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen- Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder
35 Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der

KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nichtmitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorwachstum von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., Nature 362, S. 841- 844, 1993).

Drei PTK (Protein-Tyrosinkinase)-Rezeptoren für VEGFR sind identifiziert worden : VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 oder KDR) und VEGFR-3 (Flt-4). Von besonderem Interesse ist VEGFR-2.

Feste Tumore können daher mit Tyrosinkinasehemmern behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinkinasen eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der VEGF ist für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses Gefäßwachstum in der Retina führt zu geschwächter Sehkraft und schließlich Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem pO₂-Spiegel bei der Maus, die zu Gefäßneubildung führen, erhöht. Intraokular injizierte monoklonale Anti-VEGF-Antikörper, oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im

Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen, eignet sich die Hemmung des Augen-VEGF zur Behandlung dieser Krankheit.

5 Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) 10 hinaufreguliert. Monoklonale Anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Obwohl die gleichen Tumorzellen in Kultur weiterhin VEGF exprimieren, verringern die Antikörper ihre Zellteilungsrate nicht. So wirkt der aus Tumoren stammende 15 VEGF nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt daher in vivo dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine parakrine Gefäß-endothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Diese monoklonalen Antikörper hemmen auch das Wachstum von 20 typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei thymuslosen Mäusen und verringern die Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch 25 unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit trans-30 membranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryostammzellen, die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim 35 Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von von KDR bzw. Flt-1 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und diese Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese

einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da bekannt ist, dass das Tumorwachstum angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

5

10

15

20

25

30

35

Bei Angiopoietin 1 (Ang1), einem Liganden für die endothelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2, handelt es sich um einen neuen angiogenen Faktor (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); US-Patent Nr. 5,521,073; 5,879,672; 5,877,020; und 6,030,831). Das Akronym TIE steht für „Tyrosinkinase mit Ig- und EGF-Homologiedomänen“. TIE wird zur Identifizierung einer Klasse von Rezeptor-Tyrosinkinasen verwendet, die ausschließlich in Gefäßendothelzellen und frühen hämopoietischen Zellen exprimiert werden. TIE-Rezeptorkinasen sind typischerweise durch das Vorhandensein einer EGF-ähnlichen Domäne und einer Immunglobulin (Ig)-ähnlichen Domäne charakterisiert, die aus extrazellulären Faltungseinheiten, die durch Disulfidbrückenbindungen zwischen den Ketten stabilisiert sind, besteht (Partanen et al Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). Im Gegensatz zu VEGF, der seine Funktion während der frühen Stadien in der Gefäßentwicklung ausübt, wirken Ang1 und sein Rezeptor TIE-2 während der späteren Stadien in der Gefäßentwicklung, d.h. während der Gefäßumbildung (Umbildung bezieht sich auf die Bildung eines Gefäßlumens) und Reifung (Yancopoulos et al, Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al, Cell 87, 1171-1180 (1996)).

Demzufolge würde man erwarten, daß eine Hemmung von TIE-2 die Umbildung und Reifung eines durch Angiogenese initiierten neuen Gefäßsystems und dadurch den Angiogenese-prozeß unterbrechen sollte. Weiterhin würde eine Hemmung an der Kinasedomäne-Bindungsstelle von VEGFR-2 die Phosphorylierung von Tyrosinresten blockieren und dazu

dienen, die Initiation der Angiogenese zu unterbrechen. Daher darf man annehmen, daß die Hemmung von TIE-2 und/oder VEGFR-2 die Tumorangiogenese verhindern und dazu dienen sollte, das Tumorstadium zu verlangsamen oder vollständig zu beseitigen.

5 Dementsprechend könnte man eine Behandlung von Krebs und anderen mit unangemessener Angiogenese einhergehenden Erkrankungen bereitstellen.

10 Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung der TIE-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen der Formel I auch bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen.
15 Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.
20

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von TIE-2 verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität.
25

30 Die vorliegende Erfindung richtet sich auf Verfahren zur Regulation, Modulation oder Hemmung des VEGFR-2 zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-2-Aktivität.

35 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren von Raf-Kinasen.

Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im p21^{ras}/raf-Weg propagiert werden.

Das p21^{ras}-Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen, wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

Das p21^{ras}-Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller humaner Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen, nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklisieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abge-

schwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab. Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). Das Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.

Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-(Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheimer et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung gebracht (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor

Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

5

Drei Isozyme wurden charakterisiert:

10

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) Oncogene:1775). Diese Enzyme unterscheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden, exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) Oncogene 5:345-351).

15

20

25

30

35

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von Escherichia coli präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Transformation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833).

Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikroinjektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543).

Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et al. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al.

(1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) Science 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Black-shear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase-Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Protein-

kinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/ Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Die Verwendung von kleinen Verbindungen, die die Signaltransduktion der Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen spezifisch hemmen, regulieren und/oder modulieren, ist daher wünschenswert und ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie inhibierende Eigenschaften der Tyrosinkinase. Es wurde weiterhin gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren des Enzyms Raf-Kinase sind. Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von p21^{ras} ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-Kinase-Weges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch

Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase, anspricht. Dementsprechend wird die erfindungsgemäßen Verbindung oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische Angiogenese und metastatische Zellmigration. Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-abhängigen chronischen Entzündung (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413).

Es wurde überraschend gefunden, dass erfindungsgemäßen Verbindungen mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen Signalwegen und bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays, zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugt im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege. Bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren der Raf-Kinase. Ein noch bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren einer oder mehrerer Raf-Kinasen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und C-Raf-1. Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen als Promotoren oder Inhibitoren, bevorzugt als Inhibitoren von C-Raf-1.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, bevorzugt den hier beschriebenen Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden und insbesondere Erkrankungen, die durch Raf-Kinasen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus A-Raf, B-Raf and C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht hyperproliferative Erkrankungen. In diesem Zusammenhang werden Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten als nicht

krebsartige Krankheiten angesehen, von denen Arthritis, Entzündung, immunologische Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten gewöhnlich als nicht hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. In diesem Zusammenhang sind Hirn-

5 krebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie als

10 krebsartige Erkrankungen anzusehen, die alle gewöhnlich als hyperproliferative Erkrankungen angesehen werden. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum und insbesondere durch Raf-Kinase vermitteltes krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb

15 erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung

20 und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

25 Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an

30 einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind

35 nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die

Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird

im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

5

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung. Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind die Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

10

15

20

25

Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar (Ross et al., 2002, Biochem. J., unmittelbar vor der Veröffentlichung, Manuskript BJ20020786).

30

35

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose,

koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch als p38 Kinase-Inhibitoren.
Heteroarylharnstoffe, die p38 Kinase inhibieren sind in der WO 02/85859 beschrieben:

10

STAND DER TECHNIK

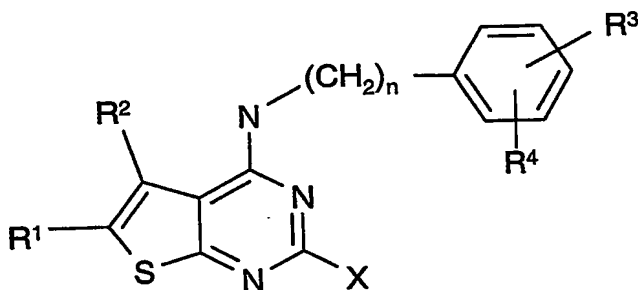
Ein Teil der Verbindungen der Formel I sind in der WO 98/06722 als PDE V Inhibitoren beschrieben.
Die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 29 sind neu.

15

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

20

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



25

30

worin

R^1, R^2

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl, NO_2 , CF_3 oder Hal,

R^1 und R^2

zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

35

R^3, R^4

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO_2 , NH_2 , NHA oder NAA',

R^3 und R^4 zusammen auch $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder
 $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein
 können,
 X einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,
 Hal oder CF_3 substituierten ungesättigten 5-7-gliedrigen
 Heterocyclus mit 1-4 N, O- und/oder S-Atomen, über N oder
 C gebunden,
 Y H, A, OH, $-CH_2OH$ oder $-CH_2CH_2OH$,
 Hal F, Cl, Br oder I
 und
 n 0, 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten,
 bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der
 Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.
 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der optisch aktiven
 Formen (Stereoisomeren), der Enantiomeren, der Racemate, der
 Diastereomeren sowie der Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.
 Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten
 Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich
 aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B.
 Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.
 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
 Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

5 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

10 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

15 Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:
verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer
20 Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

25 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

30 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

35

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

10 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl. Alkyl bedeutet ferner z.B. Trifluormethyl.

15 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

20 Von den Resten R^1 und R^2 steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R^1 und R^2 auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

25 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

30 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

35 Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, Propin-1-yl, ferner für Butin-1-, Butin-2-yl, Pentin-1-, Pentin-2- oder Pentin-3-yl.

Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino wie z.B. Methylamino, Dialkylamino wie z.B. Dimethylamino, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

5

10

R^3 , R^4 bedeuten besonders bevorzugt H, F, Methoxy, Hydroxy oder zusammen 3,4-Methylendioxy.

15

20

Der Rest X ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Alkyl, Hal oder CF_3 substituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isioxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

25

X bedeutet besonders bevorzugt 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

30

X bedeutet auch Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl, wobei Y H, A, OH, $-CH_2OH$ oder $-CH_2CH_2OH$ bedeutet.

35

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

5 Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können
10 durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15 in Ia X Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl bedeutet;

in Ib R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO_2 , CF_3 oder Hal,
20 R^3 und R^4 zusammen $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O$,

X Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
n 1
bedeuten;

25 in Ic R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO_2 , CF_3 oder Hal,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO_2 , NH_2 , NHA oder NAA',

30 X Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
n 1
bedeuten;

35 in Id R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3 und R^4 zusammen $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder

			-O-CH ₂ -CH ₂ -O,
		X	Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
		n	1
5	bedeuten;		
	in le	R ¹ und R ² R ³ , R ⁴	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO ₂ , NH ₂ , NHA oder NAA',
10		X	Morpholinyl, Imidazolyl oder Pyridinyl und
		n	1
	bedeuten;		
15	in lf	X	Morpholinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1- imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, - 4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4- Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
20			
	in lg	X	Morpholinyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1- imidazol-1-yl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4- Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, - 4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4- Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
25		R ¹ , R ²	jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,
		R ¹ und R ²	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
30		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,
		R ³ und R ⁴	zusammen -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder -O-CH ₂ -CH ₂ -O,
	bedeuten,		
35	in lh	X	Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl, 4-Y-Piperazin-1-yl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl,

1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-,
5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl,
1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl
oder Pyrazinyl,

5

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,
 R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,
 R^3 und R^4 zusammen -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O,
Y H, A, OH, -CH₂OH oder -CH₂CH₂OH
bedeuten,

10

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen ausgewählt
aus der Gruppe

25

30

35

- (a) 2-(1-Imidazolyl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-
thieno[2,3-d]-pyrimidin;
- (b) 2-(1-Imidazolyl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzyl-amino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (c) 2-(1-Imidazolyl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (d) 2-(1-Imidazolyl)-5-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (e) 2-(1-Imidazolyl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (f) 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)- 5,6,7,8-
tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- (g) 2-(Pyrazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (h) 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (i) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (j) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der

Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen
10 dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie
15 z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise
20 Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform
25 können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die
30 Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch

eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsammer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepasta, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus

einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

10

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

15

20

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

25

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

30

35

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer

Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder
25 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

35

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
10 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
15 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
25 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

30 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem
35 behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von

neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im
allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des
Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1
bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren
erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich
zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder
üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder
sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die
gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines
physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen
Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es
läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der
anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische
Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der
Behandlung von tyrosinkinasebedingten Krankheiten. Zu diesen
Krankheiten zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische
Gefäßneubildung (oder Angiogenese), die das Wachstum fester Tumoren
fördert, die Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, alters-
bedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung
(Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der
Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von
Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der
Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des
lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarzinom und
Lungenkarzinom. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind

Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom. Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

Eine derartige Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist, ist eine Augenkrankheit, wie Retina-Vaskularisierung, diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen.

Die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung. Zu solchen Entzündungskrankheiten zählen zum Beispiel rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis, Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion und dergleichen.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung einer tyrosinkinasebedingten Krankheit bzw. eines tyrosinkinasebedingten Leidens bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Retina-Vaskularisierung.

Verfahren zur Behandlung oder Vorbeugung von Augenkrankheiten wie diabetischer Retinopathie und altersbedingter Makula-Degeneration sind

ebenfalls ein Bestandteil der Erfindung. Die Verwendung zur Behandlung oder Vorbeugung von Entzündungskrankheiten wie rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typen der Überempfindlichkeitsreaktion, sowie die Behandlung oder Vorbeugung von Knochen-Pathologien aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, fällt ebenfalls unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck „tyrosinkinasebedingte Krankheiten oder Leiden“ bezieht sich auf pathologische Zustände, die von der Aktivität einer oder mehrerer Tyrosinkinasen abhängig sind. Die Tyrosinkinasen sind entweder direkt oder indirekt an den Signaltransduktionswegen verschiedener Zellaktivitäten, darunter Proliferation, Adhäsion und Migration sowie Differenzierung beteiligt. Zu den Krankheiten, die mit Tyrosinkinaseaktivität assoziiert sind, zählen die Proliferation von Tumorzellen, die pathologische Gefäßneubildung, die das Wachstum fester Tumore fördert, Gefäßneubildung im Auge (diabetische Retinopathie, altersbedingte Makula-Degeneration und dergleichen) sowie Entzündung (Schuppenflechte, rheumatoide Arthritis und dergleichen).

Die Verbindungen der Formel I können an Patienten zur Behandlung von Krebs verabreicht werden. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die Tumorangiogenese und beeinflussen so das Wachstum von Tumoren (J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995). Die angiogenese-hemmenden Eigenschaften der vorliegenden Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Formen von Blindheit, die mit Retina-Gefäßneubildung in Zusammenhang stehen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Knochen-Pathologien wie Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis, die auch unter der Bezeichnung onkogene Osteomalazie bekannt ist (Hasegawa et al., *Skeletal Radiol.* 28, S.41-45, 1999; Gerber et al., *Nature Medicine*, Bd. 5, Nr. 6, S.623-628, Juni 1999). Da der VEGF durch den in reifen Osteoklasten exprimierten KDR/Flk-1 direkt die osteoklastische Knochenresorption fördert (FEBS Let. 473:161-164

(2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), eignen sich die vorliegenden Verbindungen auch zur Behandlung und Vorbeugung von Leiden, die mit Knochenresorption in Zusammenhang stehen, wie Osteoporose und Morbus Paget.

5 Die Verbindungen können dadurch, dass sie zerebrale Ödeme, Gewebeschädigung und ischämiebedingte Reperfusionsverletzungen reduzieren, auch zur Verringerung oder Vorbeugung von Gewebeschäden, die nach zerebralen ischämischen Ereignissen wie Gehirnschlag auftreten, verwendet werden (*Drug News Perspect* 11:265-270 (1998); *J. Clin. Invest.* 104:1613-1620 (1999)).

15 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

20 Bevorzugt sind hierbei Kinasen ausgewählt aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.

25 Vorzugsweise handelt es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR.

30 Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

35

Besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.

5 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

10

Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

15

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

20

25

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.

30

Vorzugsweise handelt es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.

35

Die Entzündungskrankheit ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontaktdermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.

5

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

10

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird. Bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.

15

20

Hierbei handelt es sich um Krebserkrankungen oder nicht krebsartige Erkrankungen.

Die nicht krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.

25

Die krebsartigen Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.

30

35

Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden. So wären zum Beispiel bei Knochenleiden Kombinationen günstig, die antiresorptiv wirkende Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat, Integrinblocker (wie sie weiter unten definiert werden), wie $\alpha\text{v}\beta 3$ -Antagonisten, bei der Hormontherapie verwendete konjugierte Östrogene wie Prempro®, Premarin® und Endometrin®; selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen, Droloxifen, CP-336,156 (Pfizer) und Lasofoxifen, Kathepsin-K-Hemmer und ATP-Protonenpumpenhemmer enthalten.

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen,

und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

5 „Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

10 „Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

15 Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertene, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, 20 Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, 25 Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, 30 Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elnafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung 35 darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-
sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol,
Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin,
RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-
5 (3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-
dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid,
TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin,
10 Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-
chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-
(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-
1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-
15 dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin,
BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid,
Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-
(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-
20 carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-
N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-
hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-
dioxo)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-
aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-
25 7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-
acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thio-
xanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-
carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-
30 c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-
Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und
INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur,
Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin,
35 Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid,
Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-

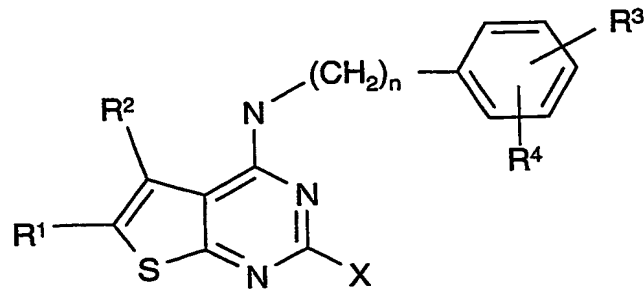
Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diaza-tetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, wobei die Krankheit durch gestörte Angiogenese gekennzeichnet ist. Bei der Krankheit handelt es sich vorzugsweise um Krebserkrankungen.

Die gestörte Angiogenese resultiert vorzugsweise aus einer gestörten VEGFR-1-, VEGFR-2- und/oder VEGFR-3-Aktivität.

Besonders bevorzugt ist daher auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der VEGFR-2-Aktivität.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verbindungen der Formel I



worin

- R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl, NO_2 , CF_3 oder Hal,
- R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
- R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO_2 , NH_2 , NHA oder NAA' ,
- R^3 und R^4 zusammen auch $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- X Morpholiny, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,
- Y H, A, OH, $-CH_2OH$ oder $-CH_2CH_2OH$,
- Hal F, Cl, Br oder I
- und
- n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

10 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl. Alkyl bedeutet ferner z.B. Trifluormethyl.

15 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

20 Von den Resten R^1 und R^2 steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R^1 und R^2 auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

25 R^1 , R^2 bedeuten besonders bevorzugt, jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen.

30 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

35 Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, Propin-1-yl, ferner für Butin-1-, Butin-2-yl, Pentin-1-, Pentin-2- oder Pentin-3-yl.

Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino wie z.B. Methylamino, Dialkylamino wie z.B. Dimethylamino, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

R^3 , R^4 bedeuten besonders bevorzugt H, F, Cl, Methoxy, Hydroxy oder zusammen 3,4-Methylendioxy.

Der Rest X bedeutet vorzugsweise 4-Morpholinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl oder 4-Hydroxy-piperidin-1-yl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia a bis Ia e ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

- 5 in laa R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,
 R^3 und R^4 zusammen $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder
 $-O-CH_2-CH_2-O$,
X Morpholinyll und
n 1
bedeuten;
- 10 in lab R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO_2 ,
 NH_2 , NHA oder NAA',
X Morpholinyll und
n 1
bedeuten;
- 20 in lac R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3 und R^4 zusammen $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder
 $-O-CH_2-CH_2-O$,
X Morpholinyll und
n 1
bedeuten;
- 30 in lad R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO_2 ,
 NH_2 , NHA oder NAA',
X Morpholinyll und
n 1
bedeuten;
- 35 in lae X Morpholinyll, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,
 R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal,
 R^3 und R^4 zusammen $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder
 $-O-CH_2-CH_2-O$,

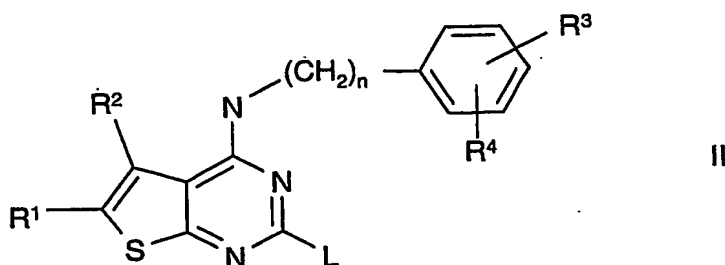
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
 [1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
 [2,3-d]-pyrimidin.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II



worin

R^1, R^2, R^3, R^4 und n die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, OH, SCH_3 oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

mit den N-haltigen Heterocyclen umgesetzt.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Vorstufen der Verbindungen der Formel II können z.B. durch Cyclisierung und Halogenierung analog J. Med. Chem. 24, 374 (1981) hergestellt werden. Durch anschließende Umsetzung mit Arylalkylaminen erhält man die Verbindungen der Formel II.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den N-haltigen Heterocyclen in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung
kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.
10 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-
wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere
aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.
Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,
15 Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure,
Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfon-
säure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfon-
säure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Lauryl-
schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.
20 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen
der Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus
ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder
-carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Neben den oben beschriebenen Verwendungen als Kinase-Inhibitoren
können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch
unbedenklichen Salze als PDE V-Inhibitoren ferner bei der Bekämpfung
30 von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-
monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung
und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung
können die erfindungsgemäßen Verbindungen ferner bei der Behandlung
35 von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Therapie von
Potenzstörungen finden.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

15 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen

20 können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25

30

ASSAYS

Die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I wurden in den unten beschriebenen Assays geprüft, und es wurde gefunden, dass sie eine kinasehemmende Wirkung aufweisen. Weitere Assays sind aus der Literatur bekannt und könnten vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

VEGF-Rezeptorkinase-Assay

Die VEGF-Rezeptorkinaseaktivität wird durch Einbau von radioaktiv markiertem Phosphat in 4:1 Polyglutaminsäure/Tyrosin-Substrat (pEY) bestimmt. Das phosphorylierte pEY-Produkt wird auf einer Filtermembran festgehalten, und der Einbau des radioaktiv markierten Phosphats wird durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

MATERIALIEN

VEGF-Rezeptorkinase

Die intrazelluläre-Tyrosinkinase-Domänen des menschlichen KDR (Terman, B. I. et al. *Oncogene* (1991) Bd. 6, S. 1677-1683.) und Flt-1 (Shibuya, M. et al. *Oncogene* (1990) Bd. 5, S. 519-524) wurden als Glutathion-S-transferase (GST)-Genfusionsproteine kloniert. Dies geschah durch Klonieren der Zytoplasma-Domäne der KDR-Kinase als leserastergerechte Fusion am Carboxy-Terminus des GST-Gens. Die löslichen rekombinanten GST-Kinasedomäne-Fusionsproteine wurden in *Spodoptera frugiperda* (Sf21) Insektenzellen (Invitrogen) unter Verwendung eines Baculovirus-Expressionsvektors (pAcG2T, Pharmingen) exprimiert.

Lysepuffer

50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid (alle von Sigma).

Waschpuffer

5 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 10% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid.

Dialysepuffer

10 50 mM Tris pH 7,4, 0,5 M NaCl, 5 mM DTT, 1 mM EDTA, 0,05% Triton X-100, 50% Glycerin, je 10 mg/ml Leupeptin, Pepstatin und Aprotinin sowie 1 mM Phenylmethanolsulfonylfluorid.

10x Reaktionspuffer

15 200 mM Tris, pH 7,4, 1,0 M NaCl, 50 mM $MnCl_2$, 10 mM DTT und 5 mg/ml Rinderserumalbumin [bovine serum albumin = BSA] (Sigma).

Enzymverdünnungspuffer

20 50 mM Tris, pH 7,4, 0,1 M NaCl, 1 mM DTT, 10% Glycerin, 100 mg/ml BSA.

10x Substrat

750 μ g/ml Poly(glutaminsäure/Tyrosin; 4:1) (Sigma).

Stopp-Lösung

30% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat (beide von Fisher).

Waschlösung

15% Trichloressigsäure, 0,2 M Natriumpyrophosphat.

Filterplatten

Millipore #MAFC NOB, GF/C 96-Well-Glasfaserplatte.

Verfahren A – Proteinaufreinigung

30 1. Die Sf21-Zellen wurden mit dem rekombinanten Virus bei einer m.o.i. (Multiplizität der Infektion) von 5 Viruspartikeln/Zelle infiziert und 48 Stunden lang bei 27°C gezüchtet.

35 2. Alle Schritte wurden bei 4°C durchgeführt. Die infizierten Zellen wurden durch Zentrifugieren bei 1000xg geerntet und 30 Minuten bei 4°C mit 1/10 Volumen Lysepuffer lysiert und anschließend 1 Stunde lang bei 100.000xg

zentrifugiert. Der Überstand wurde dann über eine mit Lysepuffer äquilibrierte Glutathion-Sepharose-Säure (Pharmacia) gegeben und mit 5 Volumina des gleichen Puffers und anschließend 5 Volumina Waschpuffer gewaschen. Das rekombinante GST-KDR-Protein wurde mit Waschpuffer/10 mM reduziertem Glutathion (Sigma) eluiert und gegen Dialysepuffer dialysiert.

Verfahren B – VEGF-Rezeptorkinase-Assay

1. Assay mit 5 µl Hemmstoff oder Kontrolle in 50% DMSO versetzen.
2. Mit 35 µl Reaktionsmischung, die 5 µl 10× Reaktionspuffer, 5 µl 25 mM ATP/10 µCi [³³P]ATP (Amersham) und 5 µl 10× Substrat enthält, versetzen.
3. Reaktion durch Zugabe von 10 µl KDR (25 nM) in Enzymverdünnungspuffer starten.
4. Mischen und 15 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubieren.
5. Reaktion durch Zugabe von 50 µl Stopp-Lösung stoppen.
6. 15 Minuten lang bei 4°C inkubieren.
7. 90-µl-Aliquot auf Filterplatte überführen.
8. Absaugen und 3 Mal mit Waschlösung waschen.
9. 30 µl Szintillations-Cocktail zugeben, Platte verschließen und in einem Szintillations-Zähler Typ Wallac Microbeta zählen.

Mitogenese-Assay an menschlichen Nabelschnurvenenendothelzellen

Die Expression von VEGF-Rezeptoren, die mitogene Reaktionen auf den Wachstumsfaktor vermitteln, ist größtenteils auf Gefäßendothelzellen beschränkt. Kultivierte menschliche Nabelschnurvenenendothelzellen (HUVECs) proliferieren als Reaktion auf Behandlung mit VEGF und können als Assaysystem zur quantitativen Bestimmung der Auswirkungen von KDR-Kinasehemmern auf die Stimulation des VEGF verwendet werden. In dem beschriebenen Assay werden Einzelzellschichten von HUVECs im Ruhezustand 2 Stunden vor der Zugabe von VEGF oder „basic fibroblast growth factor“ (bFGF) mit dem Konstituens oder der Testverbindung behandelt. Die mitogene Reaktion auf VEGF oder bFGF

wird durch Messung des Einbaus von [^3H]Thymidin in die Zell-DNA bestimmt.

Materialien

5 HUVECs

Als Primärkulturisolate tiefgefrorene HUVECs werden von Clonetics Corp bezogen. Die Zellen werden im Endothel-Wachstumsmedium (Endothelial Growth Medium = EGM; Clonetics) erhalten und in der 3. – 7. Passage für die Mitogenitätsassays verwendet.

10

Kulturplatten

NUNCLON 96-Well-Polystyrol-Gewebekulturplatten (NUNC #167008).

Assay-Medium

15

Nach Dulbecco modifiziertes Eagle-Medium mit 1 g/ml Glucose (DMEM mit niedrigem Glucosegehalt; Mediatech) plus 10% (v/v) fötales Rinderserum (Clonetics).

Testverbindungen

20

Mit den Arbeitsstammlösungen der Testverbindungen wird mit 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) solange eine Reihenverdünnung durchgeführt, bis ihre Konzentrationen um das 400-fache höher als die gewünschte Endkonzentration sind. Die letzten Verdünnungen (Konzentration 1x) werden unmittelbar vor Zugabe zu den Zellen mit Assay-Medium hergestellt.

25

10x Wachstumsfaktoren

Lösungen des menschlichen VEGF 165 (500 ng/ml; R&D Systems) und bFGF (10 ng/ml; R&D Systems) werden mit Assay-Medium hergestellt.

10x [^3H]-Thymidin

30

[Methyl- ^3H]-Thymidin (20 Ci/mmol; Dupont-NEN) wird mit DMEM-Medium mit niedrigem Glucosegehalt auf 80 $\mu\text{Ci/ml}$ verdünnt.

Zellwaschmedium

Hank's balanced salt solution (Mediatech) mit 1 mg/ml Rinderserumalbumin (Boehringer-Mannheim).

35

Zell-Lyse-Lösung

1 N NaOH, 2% (w/v) Na₂CO₃.

Verfahren 1

5 In EGM gehaltene HUVEC-Einzelzellschichten werden durch Trypsinbehandlung geerntet und in einer Dichte von 4000 Zellen pro 100 µl Assay-Medium pro Näpfchen in 96-Well-Platten überimpft. Das Wachstum der Zellen wird 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden feuchten Atmosphäre gestoppt.

Verfahren 2

10 Das Wachstumsstoppmedium wird durch 100 µl Assay-Medium ersetzt, das entweder das Konstituens (0,25% [v/v] DMSO) oder die erwünschte Endkonzentration der Testverbindung enthält. Alle Bestimmungen werden in dreifacher Wiederholung durchgeführt. Die Zellen werden dann 2
15 Stunden bei 37°C/5% CO₂ inkubiert, so dass die Testverbindungen in die Zellen eindringen können.

Verfahren 3

20 Nach 2-stündiger Vorbehandlung werden die Zellen durch Zugabe von 10 µl Assay-Medium, 10× VEGF-Lösung oder 10× bFGF-Lösung pro Näpfchen stimuliert. Die Zellen werden dann bei 37°C/5% CO₂ inkubiert.

Verfahren 4

25 Nach 24 Stunden in Anwesenheit der Wachstumsfaktoren wird mit 10× [³H]-Thymidin (10 µl/well) versetzt.

Verfahren 5

30 Drei Tage nach dem Versetzen mit [³H]-Thymidin wird das Medium abgesaugt und die Zellen werden zweimal mit Zellwaschmedium gewaschen (400 µl/well, anschließend 200 µl/well). Die gewaschenen, adhären-
35 ten Zellen werden dann durch Zugabe von Zell-Lyse-Lösung (100 µl/well) und 30-minütiges Erwärmen auf 37°C solubilisiert. Die Zell-Lysate werden in 7-ml-Szintillationsröhrchen aus Glas, die 150 µl Wasser enthalten, überführt. Man versetzt mit dem Szintillations-Cocktail (5 ml/Röhrchen), und die mit den Zellen assoziierte Radioaktivität wird flüssigkeitsszintillationsspektroskopisch bestimmt.

Gemäß diesen Assays stellen die Verbindungen der Formel I VEGF-Hemmer dar und eignen sich daher zur Hemmung der Angiogenese, wie bei der Behandlung von Augenkrankheiten, z.B. diabetischer Retinopathie, und zur Behandlung von Karzinomen, z.B. festen Tumoren. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die VEGF-stimulierte Mitogenese von kultivierten menschlichen Gefäßendothelzellen mit HK50-Werten von 0,01-5,0 μM . Diese Verbindungen sind im Vergleich zu verwandten Tyrosinkinase (z.B. FGFR1 sowie Src-Familie; zur Beziehung zwischen Src-Kinasen und VEGFR-Kinasen siehe Eliceiri et al., Molecular Cell, Bd. 4, S.915-924, Dezember 1999) auch selektiv.

Die **TIE-2**-Tests können z.B. analog der in WO 02/44156 angegebenen Methoden durchgeführt werden.

Der Assay bestimmt die inhibierende Aktivität der zu testenden Substanzen bei der Phosphorylierung des Substrats Poly(Glu, Tyr) durch Tie-2-Kinase in Gegenwart von radioaktivem ^{33}P -ATP. Das phosphorylierte Substrat bindet während der Inkubationszeit an die Oberfläche einer "flashplate"-Mikrotiterplatte. Nach Entfernen der Reaktionsmischung wird mehrmals gewaschen und anschließend die Radioaktivität an der Oberfläche der Mikrotiterplatte gemessen. Ein inhibierender Effekt der zu messenden Substanzen hat eine geringere Radioaktivität, verglichen mit einer ungestörten enzymatischen Reaktion, zur Folge.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in $^{\circ}\text{C}$ angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

5 Die Thienopyrimidinderivate können analog den nachstehend aufgeführten Beispielen hergestellt werden.

Beispiel 1

10 Eine Lösung von 3,29 g 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin in 80 ml Dichlormethan wird mit 3,02 g 3,4-Methyldioxybenzylamin ("A") versetzt und nach Zugabe von 1,52 g Triethylamin 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3,38 g 2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methyldioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 162°.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-methyldioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methyldioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 222°;

30 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methyldioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin, F. 148°;

10

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

**2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;**

15

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

**2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin:**

20

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3-chloro-4-cybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 10 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,6-Dichlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.
- 25 Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 30 mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]- benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,6-Dichlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,5-Dichlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,6-Dichlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,5-Dichlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15 2-Chlor-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25 2-Chlor-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.

35 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dichlorbenzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

10

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin

mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3-nitrobenzylamin)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxyphenethylamin

mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,6-Dichlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15 mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin.

35 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin
mit 2,4-Dichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 2,4-Dichlor-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 2,4-Dichlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 2,4-Dichlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 2,4,6-Trichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,6-Dichlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 2,4,5-Trichlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2,5-Dichlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 2,4-Dichlor-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-6-nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 2,4-Dichlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-Chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 2,4-Dichlor-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-Chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Beispiel 2

10

1,67 g 2-Chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, 1,02 g Imidazol und 2 g Phenol werden 5 Stunden bei 150 ° erhitzt. Nach Abkühlen wird der Rückstand in Dichlormethan gelöst und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,0 g 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 248-250°.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von Imidazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind; die nachstehenden Verbindungen

20

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 238°;

25

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 218°;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 260°;

30

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 210°;

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, Methansulfonat, F. 201°;

35

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 245°

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 207°;

30

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 197°;

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 5 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin, F. 199°;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 30 2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 35 2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Imidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Imidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Imidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Imidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von Pyrazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

35 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzyl-amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 210°;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxy-
phenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-
phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(Pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30 2-(Pyrazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(Pyrazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(Pyrazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von 1,2,4-Triazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzyl-amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzo-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxyphenethyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxy-benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzyl-amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Methylimidazol mit den unter Beispiel 1 erhaltenen 2-Chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-Derivaten, die in 4-Stellung Arylalkylamino-substituiert sind, die nachstehenden Verbindungen

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, amorph;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxy-
benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-chlor-4-
methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxy-
benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methyl-1-yl)-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzyl-
amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-benzo-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-dichlorbenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-dichlorbenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzyl-
amino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylenedioxy-phenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-cyclohepteno-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-ethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-chlor-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-nitro-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

2-(2-Methylimidazol-1-yl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 2-(2-Methylimidazol-1-yl)-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Beispiel 3

25 5 g 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen wird mit 2,7 g 3-Cyanpyridin in 40 ml Dioxan gelöst. Anschließend wird für 5 Stunden gasförmiges HCl durch die Lösung geleitet. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 6 g 3,4-Dihydro-4-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30 Der Ersatz der Ketogruppe durch Cl unter Ausbildung des aromatischen Pyrimidinrings erfolgt unter Standardbedingungen.

35 Eine Mischung aus 18 ml POCl₃ mit 6 g 3,4-Dihydro-4-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin unter Zusatz von 1,8 ml N,N-Dimethylanilin wird 4 Stunden gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5 g 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Cyanpyridin und anschließender Reaktion mit POCl_3

- 5
aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 143°;
- 15
aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20
aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25
aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30
aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35
aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5 Analog erhält man durch Umsetzung von 5-Cyanisoxazol und
 anschließender Reaktion mit POCl_3

aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
 pyrimidin;

20

aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Cyanpyrazin und anschließender Reaktion mit POCl_3

aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5
aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 15
Analog erhält man durch Umsetzung von 2-Cyanpyridin und
anschließender Reaktion mit POCl_3
- 20
aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25
aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 30
aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35
aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Cyanpyridin und
anschließender Reaktion mit POCl_3

25

aus 2-Amino-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

aus 2-Amino-4-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

aus 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxycarbonyl-benzothiophen
4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclopenteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4,5-cyclohepteno-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

aus 2-Amino-5-ethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

aus 2-Amino-5-chlor-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

aus 2-Amino-5-nitro-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

aus 2-Amino-4,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

aus 2-Amino-5-trifluormethyl-3-ethoxycarbonyl-thiophen

4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

25

Beispiel 4

30

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 215°;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)- 5,6,7,8-tetra-
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclo-
penteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclo-
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 185°;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

15

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-,
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

30

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclo-
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(isoxazol-5-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

5

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-benzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-hydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isloxazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin, F. 189°;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
15 2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
30 2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
35 2-(Isoxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
25
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
30
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
15 2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
20 2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
25 pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
30 pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-benzylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.
- Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Fluorbenzylamin
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
5
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
10
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
15
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
20
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Dichlorbenzylamin

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

- 5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Nitrobenzylamin

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
5 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
10 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
15 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
20 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
25 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
30 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
35 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxyphenethylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclo-
penteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5,6-cyclo-
hepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-ethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-chlor-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
5
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5-chlor-6-
methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
10
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
15
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
20
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isioxazol-5-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-
trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
25
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
30
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylendioxyphenethylamino)-5-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
35
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-
cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-ethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-chlor-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5-chlor-6-
methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-nitro-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenethylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Ethylendioxybenzylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

5

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

30

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 20 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclopenteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-cyclohepteno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 15
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 20
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5-chlor-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin;
- 30
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin;
- 35
- mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-6-trifluormethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Analog erhält man durch Umsetzung von Phenethylamin

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5 2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

15

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

20

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

25

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

5 2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-3-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10 2-(Pyridin-3-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15 2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 5 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- 10 mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
15 2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(isoxazol-5-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Isoxazol-5-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
20 pyrimidin;
- mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 35 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

20 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

25 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

30 mit 4-Chlor-2-(pyrazin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyrazin-2-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin

5 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

10 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

15 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

20 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

25 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

30 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

35 2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-2-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-2-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
10 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
15 pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
20 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclopenteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
25 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-cyclohepteno-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
30 2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

35 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin

2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5-chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

5 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;

10 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin;

15 mit 4-Chlor-2-(pyridin-4-yl)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin
2-(Pyridin-4-yl)-4-phenethylamino-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.

Beispiel 5

20 Eine Lösung von 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin in Methanol wird in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert.
Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Man erhält nach
Umkristallisation 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-aminobenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

25

Beispiel 6

30 Eine Lösung von 6 g 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-amino-benzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin und 0,5 g Titan-tetrachlorid in 100 ml Methanol wird
mit 1 ml frisch destilliertem Acetaldehyd versetzt. Anschließend gibt man 4
g Natriumcyanborhydrid dazu und rührt 30 Stunden. Man gibt halb-
konzentrierte Salzsäure dazu, arbeitet wie üblich auf und erhält 2-
35 (Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3-N-ethylamino-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin.

Beispiel 7

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 5 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-difluorbenzylamino)-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 212°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin, F. 221°;
- 10 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-benzylamino-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F.
241°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-
d]-pyrimidin, F. 217°;
- 15 2-(Imidazol-1-yl)-6-chlor-5-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 250°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino--[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin, F. 190°;
- 20 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 231°;
- 2-(Imidazol-1-yl)-6-isopropyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 192°;
- 25 2-(Imidazol-1-yl)-6-propyl-4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-thieno-
[2,3-d]-pyrimidin, F. 183°.

Beispiel 8

- 30 Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 175°;
- 35 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 140°;

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

5 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 217°;

10 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 213°;

2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

15 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 243°;

2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 136-138°;

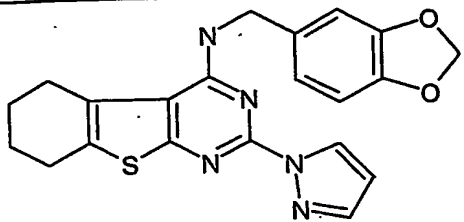
20 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-5,6-cyclopenteno-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, Zersetzung 241°;

2-[4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-4-(3-chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin, F. 274°.

25

Pharmakologische Testergebnisse

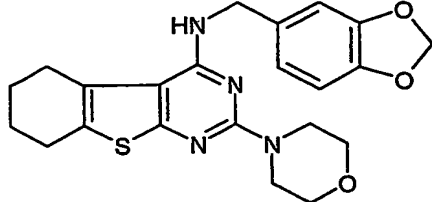
30

Formel	Inhibierung von TIE-2 IC ₅₀ (nmol/l)	Inhibierung von RAF IC ₅₀ (µMol)
	150	

35

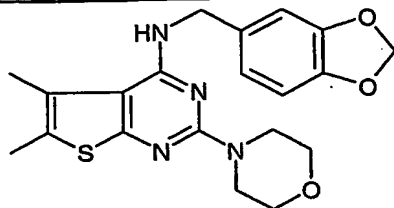
- 175 -

5



4.3

10



5.3

15

20

25

30

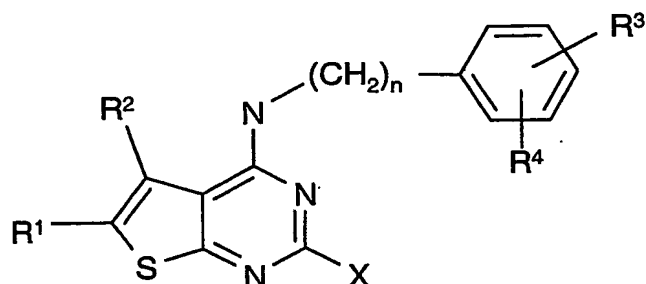
35

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl, NO_2 , CF_3 oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO_2 , NH_2 , NHA oder NAA' ,

20

R^3 und R^4 zusammen auch $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ oder $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

25

X einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal oder CF_3 substituierten ungesättigten 5-7-gliedrigen Heterocyclus mit 1-4 N, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, oder Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

30

Y H, A, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

Hal F, Cl, Br oder I

35

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten,
bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der
Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I,
worin
- | | |
|-----------------------------------|---|
| X | Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl, 4-Y-Piperazin-1-yl, 1-,
2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-Methyl-1-imidazol-1-yl, 1-,
3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5-
oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl,
1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl
oder Pyrazinyl, |
| R ¹ , R ² | jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, |
| R ¹ und R ² | zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, |
| R ³ , R ⁴ | jeweils unabhängig voneinander H, OA, OH oder Hal, |
| R ³ und R ⁴ | zusammen -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder
-O-CH ₂ -CH ₂ -O, |
| Y | H, A, OH, -CH ₂ OH oder -CH ₂ CH ₂ OH, |
- bedeuten,
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen ausgewählt aus der
Gruppe

(a) 2-(1-Imidazolyl)-6-methyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-
thieno[2,3-d]-pyrimidin;

- 5
- (b) 2-(1-Imidazolyl)-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (c) 2-(1-Imidazolyl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (d) 2-(1-Imidazolyl)-5-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (e) 2-(1-Imidazolyl)-6-chlor-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 10
- (f) 2-(1,2,4-Triazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- (g) 2-(Pyrazol-1-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin;
- 15
- (h) 2-(Pyridin-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,
- (i) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,
- 20
- (j) 2-(Morpholin-4-yl)-4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 25
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die Kinasen ausgewählt sind aus der Gruppe der Tyrosinkinasen und Raf-Kinasen.
- 30
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei den Tyrosinkinasen um TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR handelt.

- 5
6. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen gemäß Anspruch 1, sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung der Tyrosinkinasen durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 10
7. Verwendung nach Anspruch 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Inhibierung von TIE-2, VEGFR, PDGFR, FGFR und/oder FLT/KDR durch die Verbindungen nach Anspruch 1 beeinflusst werden.
- 15
8. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, wobei die zu behandelnde Krankheit ein fester Tumor ist.
- 20
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt.
- 25
10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom stammt.
- 30
11. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der feste Tumor aus der Gruppe der Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom stammt.
- 35

12. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, wobei die zu behandelnde Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
- 5 13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
- 10 14. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung einer Krankheit, an der Angiogenese beteiligt ist.
- 15 15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei es sich bei der Krankheit um eine Augenkrankheit handelt.
- 20 16. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Retina-Vaskularisierung, diabetischer Retinopathie, altersbedingter Makula-Degeneration und/oder Entzündungskrankheiten.
- 25 17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die Entzündungskrankheit aus der Gruppe rheumatoide Arthritis, Schuppenflechte, Kontakt-dermatitis und Spät-Typ der Überempfindlichkeitsreaktion stammt.
- 30 18. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.
- 35 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1)

5 Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

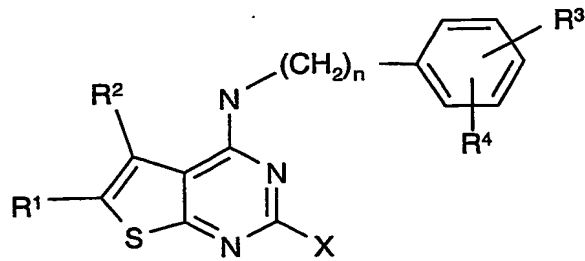
10 20. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von festen Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

20 21. Verwendung nach Anspruch 6 oder 7, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer gestörten TIE-2-Aktivität beruhen, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem Wachstumsfaktorrezeptor-Hemmer verabreicht wird.

30 22. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4 vonm Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch Raf-Kinasen verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

35 23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Raf-Kinase aus der Gruppe bestehend aus A-Raf, B-Raf und Raf-1 ausgewählt wird:

- 5
24. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe der hyperproliferativen und nicht hyperproliferativen Erkrankungen.
25. Verwendung nach Anspruch 22 oder 24, wobei die Erkrankung Krebs ist.
- 10
26. Verwendung nach Anspruch 22 oder 24, wobei die Erkrankung nicht krebsartig ist.
- 15
27. Verwendung nach Anspruch 22, 24 oder 26, wobei die nicht krebsartigen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Psoriasis, Arthritis, Entzündungen, Endometriose, Vernarbung, gutartiger Prostatahyperplasie, immunologischer Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Immunschwächekrankheiten.
- 20
28. Verwendung nach einem der Ansprüche 22, 24 oder 25 wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischem Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronischer Leukämie und akuter Leukämie.
- 25
- 30
29. Verbindungen der Formel I
- 35



worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,
 NO_2 , CF_3 oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH, Hal, NO_2 ,
 NH_2 , NHA oder NAA',

R^3 und R^4 zusammen auch $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ oder
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 wobei auch 1-5 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein
 können,

X Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

Y H, A, OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

Hal F, Cl, Br oder I

und

n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.

30. Verbindungen nach Anspruch 29, worin

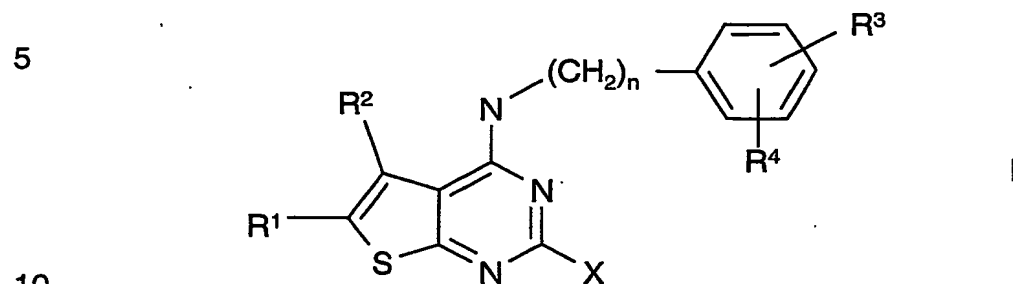
X Morpholinyl, 4-Y-Piperidin-1-yl oder 4-Y-Piperazin-1-yl,

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A,

R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



15

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

sind Inhibitoren der Tyrosinkinassen, insbesondere TIE-2, und der Raf-Kinasen und können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

25

30

35